Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Bonn am Rhein
Stellvertr. Direktor: Dozent Dr. Schlomka

Natrium Nucleinicum und Natrium Caseinicum als Leucocytose erzeugende Agentien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 19. Februar 1938

von

Bertram Katzman
aus Harrisburg, Pennsylvania, U. S. A.

Druck: Köllen-Verlag Bonn

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referenten: Prof. Dr. C e e l e n,
Prof. Dr. B ü r g e r,

Korreferent: Prof. Dr. W a g e n s e i l.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Natrium nucleinicum und Natrium caseinicum als Leukocytose erzeugende Agentien.

Die künstliche Erzeugung von Leukocytosen des myeloischen Typus mittels Natrium nucleinicum und die Erzeugung von Leukocytosen des lymphatischen Typus mittels artfremder Eiweißkörper ist in der medizinischen Literatur vielfach beschrieben worden. Wiseman, Doan, Erf, u. a. machten eine Reihe von Versuchen, in welchen sie das Vorhandensein eines „konstanten physiologischen Gleichgewichts" zwischen den myeloischen und lymphatischen Geweben vermuteten. In diesen Experimenten konnten sie Leukocytosen der myeloischen Reihe bis zu 32 000 (1) und Lymphocytosen bis zu 24 000 (weißen Blutkörperchen) (2) erzeugen. Dieser Gedanke „eines konstanten Gleichgewichtszustandes" ist eigentlich nicht neu; er wurde schon 1909 von Ehrlich (3) erwähnt und von Naegeli (4) als ein „Antagonismus der beiden leukopoetischen Systeme" beschrieben. Die folgende Arbeit wurde zur Nachprüfung der Resultate der oben erwähnten Autoren gemacht. Anschließend machte ich Versuche, um die Wirkung von Natrium caseinicum als Lymphocytose hervorrufendes Agens festzustellen. Die Versuche stellten gleichzeitig einen Beitrag der zu folgender Frage: ist es möglich, durch dauernde Verabreichung von bestimmten chemischen Mitteln, die bei einer einmaligen Injektion eine Leukocytose hervor-

rufen, durch wiederholte Injektionen leukämieähnliche Bilder zu bekommen? Diese Frage kann durch laufende Versuche in unserem Laboratorium dahingehend beantwortet werden, daß durchaus die Möglichkeit besteht, daß es durch dauernde Reize des hämatopoetischen Apparates zu einer irreversiblen Störung im Organismus kommen kann, und zwar im Sinne leukämieartiger Gewebsveränderungen. Die technischen, hämatologischen und patho-histologischen Ergebnisse werden in folgendem beschrieben.

Technik.

Das Durchschnittsgewicht der in die Versuche einbezogenen Kaninchen betrug rund 4,6 Pfund; für die Mäuse betrug es 18,5 Gramm. Alle Tiere wurden subkutan gespritzt und vor Versuchsbeginn wurde eine Kontrollzählung gemacht. Ich machte dabei sowohl eine Zählung der weißen wie auch der roten Zellen und ebenfalls einem Differentialblutausstrich. Bei den Mäusen schnitt ich ein kleines Stückchen mit der Schere vom Schwanzende ab. Zum Beginn meiner Versuche machte ich vor jeder Injektion eine Blutzählung, die in Anbetracht, daß die Tiere jeden zweiten Tag gespritzt wurden, in demselben Intervall erfolgten. Da jedoch die Mäuse sehr elend wurden und die Gerinnungszeit sehr verlängert war, so daß auf Grund des zu häufigen Blutverlustes Gefahr einer sekundären Anämie bestand, machte ich später nur zweimal wöchentlich einen Blutstatus. Von jedem Tier machte ich gleichzeitig zwei Blutausstriche, von denen der eine nach May-Grünwald-Giemsa, der andere mit der Peroxydase

Reaktion nach Moschkowski gefärbt wurde. Zur besseren Uebersicht habe ich die myeloische und die lymphatische Reihe, wie üblich, in zwei Gruppen geteilt. Zur myeloischen Gruppe habe ich folgende Zellen gezählt:

1. die segmentierten, die nicht-segmentierten, neutrophilen, die eosinophilen und die basophilen Leukocyten,
2. die Myelocyten,
3. die Myeloblasten.

Zur zweiten Gruppe habe ich sämtliche Zellen vom lymphatischen System gezählt, nämlich:

1. die kleinen Lymphocyten,
2. die großen Lymphocyten,
3. die Lymphoblasten.

Um jeglichen Zweifel über die Zugehörigkeit der unreifen Zellformen auszuschließen, machte ich die Benzidin-Peroxydase Reaktion nach Moschkowski (5), bei der sämtliche myeloischen Zellen an den Granula des Protoplasmas goldgelb gefärbt wurden; die zur lymphatischen Reihe gehörenden Zellen blieben peroxydasenegativ, also blaß am Zelleib, blau werden bei beiden Arten die Kerne durch die folgende Giemsa-Färbung. Die Abweichungen, die ich bei meinen Blutzählungen bekam, waren typisch sowohl für die Kaninchen, wie auch für die Mäuse. Eine feststehende Normalzahl, wie wir bei Menschen finden, konnte ich bei beiden Tiergattungen nicht fesstellen. Um mögliche Einflüsse auf die Leukocytenzahl auszuschließen, ernährte ich die Tiere so purinfrei wie möglich, da es eine bekannte Tatsache ist, daß Nucleoproteine ein Ansteigen der Leukocytenzahl verursachen. Es wurden nur Tiere in den Versuch genommen, deren Blutbilder keine allzu-

großen Schwankungen aufwiesen. Diese Blutuntersuchungen wurden bis zum Tode der Tiere systematisch durchgeführt. Jedes Tier wurde seziert und von mehreren myeloischen und reticulo-endothelialen Organen wurden histologische Schnitte gemacht. Besonders habe ich nach Oedemen und Eiterungen in der Injektionsgegend gesucht.

I.

Natrium nucleinicum — Kaninchen — Versuche.

Fünfzehn Kaninchen Nr. 86—100 bekamen einen über den anderen Tag subkutan eine Natrium-nucleinicum-Lösung. Diese Versuchsreihe wurde 120 Tage lang durchgeführt. Die 5%ige Natrium-nucleinicum-Lösung wurde in die rechte und linke Glutaealgegend abwechselnd eingespritzt. Die Tiere bekamen zuerst 5 ccm dieser Lösung; ich steigerte dann die Injektionsmenge bis zu 10 ccm; drei Wochen vor Versuchsende erreichte ich diese Dosis. Durchweg bekamen alle Tiere die gleichen Erscheinungen. Als typisches Beispiel beschreibe ich Kaninchen Nr. 91. Nach der ersten Injektion fiel an diesem Tier nichts besonderes auf; das Tier war lebhaft, fraß gut und zeigte durchweg konstantes Gewicht. In der 5. Woche des Versuches jedoch, machte das Tier einen recht kranken Eindruck. Es zeigte keine Freßlust, nahm täglich an Gewicht ab, und der bei jedem Tier vorhandene Reinlichkeitsinstinkt litt dabei. Das Tier verlor den Glanz seines Felles und bekam starken Haarausfall.

A. Hämatologischer Befund.

Um gewisse Fehlerquellen auszuschließen, machte ich, bevor die Tiere in den Versuch genommen wurden, 14 Tage lang täglich Kontrollblutbilder. Dabei konnte ich nur geringe Abweichungen der Leukocytenzahl feststellen, die man bestimmt als physiologisch ansehen darf. Durchschnittlich beliefen sich die Leukocytenzahlen auf 10 000 pro cmm. Davon waren 60% Lymphocyten und 40% polymorphkernige Leukocyten. Bereits nach der ersten Einspritzung, welche am 13. März bei diesem Tier gemacht wurde, konnte ich eine Zunahme der Leukocyten beobachten und zwar zu Gunsten der myeloischen Reihe; gleichzeitig kam es zu einer Abnahme der Lymphocyten und es traten unreife myeloische Zellen im Differentialblutbild auf. Diese jugendlichen Formen bestanden hauptsächlich aus zwei verschiedenen Zellarten:

Erstens: Zellen von wechselnder Größe, oft sehr groß, die einen großen, runden Kern von feinwabiger Struktur mit Kernkörperchen, die sich nur schwach färbten, zeigten. Im Protoplasma fanden sich feine neutrophile Granula von derselben Beschaffenheit wie bei den polymorphkernigen Leukocyten.

Zweitens: Zellen, wie die oben erwähnten, die aber durch das Fehlen der Granula und durch basophiles tiefblau färbbares Protoplasma sowie durch einen runden Kern mit Kernkörperchen ausgezeichnet waren.

Die Zahl dieser jugendlichen Formen stieg allmählich an und am 5. Mai erreichte sie den Höhepunkt. Es kam nun sowohl zu einem Abfall der Leukocyten als auch

Dat.	Kaninchen 81 W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Kaninchen 82 W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Kanin- W.B.K.	P.M.K.
				10% Na.Nuc. Phys. NaCl Lösung				10% Na.Nuc. Phys. NaCl Lösung		
5.3.37	9,950				3,700 ⊕				7,700	
8.3.	14,000				3,150				8,150	
11.3.	12,550				6,150				9,550	
15.3.	14,450			50 mg	7,500			50 mg	10,900	
18.3.	9,800			,,	11,350			,,	13,400	
20.3.	13,600	67	33	,,	8,500	62	38	,,	13,600	49
24.3.	8,100	61	39	100 mg	6,600	62	38	100 mg	11,900	66
30.3.	13,800	62	38	,,	7,800	62	38	,,	13,550	59
3.4.	14,050 ⊕	65	35	200 mg	10,550	66	34	200 mg	12,000	63
7.4.	14,000	69	31	,,	13,150 ⊕	70	30	,,	11,800 ⊕	65
13.4.	11,850	74	26	300 mg	6,250	70	30	300 mg	9,900	72
15.4.	17,350	80	20	,,	10,000	78	22	,,	10,000	73
21.4.	†17.4.37				21,450	79	21	400 mg	9,050	78
23.4.					17,250	60	40	,,	14,700	64
26.4.					12,250	76	24	500 mg	10,800	62
30.4.					9,250	62	38	600 mg	8,900	70
4.5.					†2.5.37				9,100	50
7.5.									8,950	56
11.5.									5,150	56
13.5.									10,950	52
15.5.									9,600	56
18.5.									9,750	68
20.5.									10,200	68
22.5.									11,250	80
24.5.									8,650	52
28.5									7,350	32
1.6.									10,050	42
3 6.									17,650	32
5.6.									9,000	58
8.6									7,200	72
11.6.									7,500	46
24.6.									7,600	62
									†25.6.37	

Gesamtmenge Natrium Nucleinicum 2700 mg
⊕ Auftreten von Jugend Formen

Gesamtmenge Natrium Nucleinicum 6 g
⊕ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamt- NatriumNuclei-
⊕ Auftreten von

Alle Kaninchen wurden

NUCLEINICUM

chen 84		Kaninchen 86				Kaninchen 87			
Lymph	Inj.	W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	W.B.K.	P.M.K	Lymph	Inj.
	10% Na.Nuc. Phys. NaCl Lösung				10% Na.Nuc. Phys. NaCl Lösung				10% Na Nuc. Phys. NaCl Lösung
		9,500				6,600			
		10,650				10,500			
		11,100				11,400			
	50 mg	13,000			50 mg	13,650			50 mg
	,,	8,200			,,	14,750			,,
51	,,	10,200	50	50	,,	14,850	53	47	,,
34	100 mg	9,450	60	40	100 mg	13,950	63	37	100 mg
41	,,	12,800 ⊕	69	31	,,	12,550	59	41	,,
37	200 mg	11,750	67	33	200 mg	13,450	63	37	200 mg
35	,,	13,300	69	31	,,	13,550	62	38	,,
28	300 mg	16.500	76	24	300 mg	9,250	76	24	300 mg
27	,,	8,100	76	24	,,	8,600	68	32	,,
22	400 mg	12,700	64	36	400 mg	10,550	61	39	400 mg
36	,,	10,000	70	30	,,	7,850	48	52	,,
38	500 mg	9,200	82	18	500 mg	4,700	32	68	500 mg
30	600 mg	15,200	76	24	600 mg	5,700	58	42	600 mg
50	,,	13,150	68	32	,,	6,400	54	46	,,
44	700 mg	6,750	72	28	700 mg	9,900	32	68	700 mg
44	,,	12,050	56	44	,,	13,500	42	58	,,
48	800 mg	†12.5 37			800 mg	17,700 ⊕	70	30	800 mg
44	,,					10,800	42	58	,,
32	,,					11,000	44	56	,,
32	,,					10,650	48	52	,,
20	,,					10,800	52	48	,,
48	900 mg					10,750	46	54	900 mg
68	,,					14,750	46	54	,,
58	1000 mg					13,950	48	52	1000 mg
68	,,					19.450	62	38	,,
42	,,					7,050	54	46	,,
28	,,					† 7.6.37			
54	,,								
38									

menge
nicum 21,3 g
Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 9,3 g
⊕ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 18,3 g
⊕ Auftreten von Jugend-Formen

jeden zweiten Tag gespritzt

Dat.	Kaninchen 90 W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Kaninchen 91 W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	Kanin- W.B.K.	P. M. K.
				10% Na. Nuc. Phys. NaCl Lösung				10% Na. Nuc. Phys. NaCl Lösung		
5.3.	9,450				8,650				12,500	
8.3.	9,000				7,000				8,850	
11.3.	10,350				16,350				13,800	
15.3.	14,050			50 mg	17,900			50 mg	12,650	
18.3.	10,400			,,	10,950			,,	15,100	
20.3.	15,200	53	47	,,	9,150	63	37	,,	20,400	65
24.3.	14,800	53	47	100 mg	14,400⊕	70	30	100 mg	13,850	57
30.3.	14,050	54	46	,,	14,300	62	38	,,	13,750	57
3.4.	14,650	53	47	200 mg	8,700	63	37	200 mg	16,800	63
7.4.	12,650	60	40	,,	11,050	64	36	,,	17,000	61
13.4.	14,350⊕	66	34	300 mg	6,850	72	28	300 mg	24,500 ⊕	66
15.4.	12,000	78	22	,,	7,750	74	26	,,	23,200	72
21.4.	18,100	70	30	400 mg	7,900	75	25	400 mg	22,500	66
23.4.	17,600	56	44	,,	10,000	70	30	,,	22,250	52
26.4.	17,150	54	46	500 mg	9,300	62	38	500 mg	20,800	50
30.4.	12,200	62	38	600 mg	11,900	70	30	600 mg	22,550	51
4.5.	12,400	44	56	,,	13,250	72	28	,,	20,250	60
7.5.	13,400	48	52	700 mg	10,950	61	39	700 mg	21,000	52
11.5.	15,500	44	56	,,	9,450	64	36	,,	21,700	54
13 5.	18,400	48	52	800 mg	14,150	70	30	800 mg	18,300	61
15.5.	18,400	44	56	,,	13,000	68	32	,,	16,400	46
18.5.	17,200	56	44	,,	14,000	56	44	,,	15,250	40
20 5.	14,750	46	54	,,	18 200	66	34	,,	28.000	38
22.5.	11,600	62	38	,,	11,650	72	28	,,	23,850	50
24.5.	9,100	54	46	900 mg	9,950	58	42	900 mg	15,200	44
28.5.	13,500	50	50	,,	7,500	62	38	,,	13,750	46
1.6.	17,250	54	46	1000 mg	10,450	40	60	1000 mg	20,950	36
3.6.	18,400	62	38	,,	† 1. 6.37				14,750	38
5.6.	14,550	54	46	,,					† 5. 6. 37	
8.6.	9,350	60	40	,,						
11.6.	12,000	52	48	,,						
24.6.	†12.6.37									

Gesamtmenge Natirum Nucleinicum 21,3 g

⊕ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge Natrium Nucleinicum 16,3 g

⊕ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamt- Natrium Nuclei-

⊕ Auftreten von

Alle Kaninchen wurden

NUCLEINICUM

chen 92		Kaninchen 94				Kaninchen 95			
Lymph	Inj.	W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.	W.B.K.	P. M. K.	Lymph	Inj.
	10% Na.Nuc. Phys. NaCl Lösung				10% Na. Nuc. Phys. NaCl Lösung				10% Na. Nuc. Phys. NaCl Lösung
		11,900				4,800			
		12,250				13,400			
		15,100				12,650			
	50 mg	19,900			50 mg	13,850			50 mg
	,	18,700			,,	13,800			,,
35	,,	16,450	54	46	,,	15,600			,,
43	100 mg	14,250	55	45	100 mg	12,450	74	26	100 mg
43	,,	14,750	63	37	,,	11,550	60	40	,,
37	200 mg	13,600	55	45	200 mg	10,950	63	37	200 mg
39	,,	13,950	63	37	,,	10,750	67	33	,,
34	300 mg	16,250	64	36	300 mg	14,800 ⊕	74	26	300 mg
28	,,	18,950 ⊕	67	33	,,	17,350	54	46	,,
34	400 mg	18,000	58	42	400 mg	14,550	46	54	400 mg
48	,,	18,800	48	52	,,	14,700	50	50	,,
50	500 mg	15,750	65	35	500 mg	15,050	56	44	500 mg
49	600 mg	11,250	54	46	600 mg	19,750	58	42	600 mg
40	,,	10,050	42	58	,,	16,850	58	42	,,
48	700 mg	8,200	46	54	700 mg	15,200	50	50	700 mg
46	,,	7,700	52	48	,,	16,450	56	44	,,
39	800 mg	12,350	42	58	800 mg	16,800	48	52	800 mg
54	,,	11,300	40	60	,,	11,750	54	46	,,
60	,,	11.400	42	58	,,	10,650	64	36	,,
62	,,	15,400	44	56	,,	14,200	66	34	,,
50	,,	10,300	52	48	,,	17,400	60	40	,,
56	900 mg	12,250	54	46	900 mg	16,650	58	42	900 mg
54	,,	26,000	42	58	,,	15,150	62	38	,,
64	1000 mg	17,600	40	60	1000 mg	15,050	70	30	1000 mg
62	,,	10,200	50	50	,,	17,550	52	48	,,
		† 4.6.37				13,400	66	34	,,
						11,350	70	30	,,
						†10.6.37			

menge
nicum 17,3 g
Jugend - Formen

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 17,3 g
⊕ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 20,3 g
⊕ Auftreten von Jugend-Formen

jeden zweiten Tag gespritzt

gleichzeitig zum Verschwinden der unreifen Zellformen. Das Blutbild erreichte fast wieder die normalen Ausgangswerte.

B. Pathologisch-anatomischer Befund.

mA 7. Juni starb das Tier. Die Sektion ergab folgenden Befund:

1. Makroskopisch zeigte die Milz eine blaurote Farbe; ihre Oberfläche war spiegelnd glatt. Auf der Schnittfläche war eine Follikelzeichnung nicht zu erkennen. Mikroskopisch waren die Milzfollikel etwas kleiner als gewöhnlich und enthielten etwa die Hälfte ihrer Gebiete einnehmende unfärbbare Abschnitte, die ich als „Zentralnekrosen" der Knötchen bezeichnen möchte. In der Pulpa glaubte ich eine Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten in den Sinus feststellen zu können.

2. Die Leber war von ziemlich derber Konsistenz, von rötlich-brauner Farbe und glatter spiegelnder Oberfläche. An der unteren hinteren Fläche des rechten Leberlappens fiel ein etwa pfennigstückgroßer, dunkelblau verfärbter Bezirk auf. Die Leber zeigte auf der Schnittfläche die ihr typische Läppchenstruktur. Mikroskopisch sah man zwischen den Leberzellen deutlich vermehrte segmentkernige Leukocyten, weitere gleichartige Zellen waren perivasculär im Bindegewebe angeordnet.

3. Die poplitealen und mesenterialen Lymphknoten erreichten etwa Linsengröße. Mikroskopisch zeigten sie eine starke Entwicklung der Pulpa, als bestünde eine „interfollikuläre Infiltration" mit Leukocyten.

4. Das Knochenmark zeigte normale Struktur und wies vereinzelte Riesenzellen auf.

II.

Mäuseversuche.

Fünf Mäuse wurden zweimal wöchentlich mit 10%iger Natrium-nucleinicum-Lösung gespritzt. Die Injektionen wurden subkutan unter die Rückenhaut gemacht. Auch von diesen Untersuchungen möchte ich ein typisches Beispiel anführen: Maus 20. Das Tier zeigte ähnliche Erscheinungen wie das bereits beschriebene Kaninchen; der Appetit ließ nach, das Tier bewegte sich nur wenig von der Stelle und nahm auch an Gewicht ab.

A. Hämatologischer Befund.

Blutbildkontrollen habe ich auch an diesen Mäuseversuchen durchgeführt, wie vorher geschildert. Die Ausgangswerte vom 6. Juli, durchschnittlich bis 11 000, blieben bei den Kontrollversuchen ziemlich konstant. In diesem Falle hatte ich einen Ausgangswert von 15 500. Nachdem das Tier zweimal wöchentlich gespritzt worden war, also viermal 0,25 ccm dieser 10%igen Natrium-nucleinicum-NaCl-Lösung erhalten hatte, d. h. nachdem das Tier 100 mg Natrium-nucleinicum-Trockensubstanz bekommen hatte, konnte ich eine Leukocytose feststellen, die sich auf 42 000 belief. Auch hier erfolgte der Anstieg der Leukocyten zu Gunsten der polymorphkernigen Leukocyten, während die Lymphocyten stark abnahmen. Unreife myeloische Zellen traten auch in diesem Falle auf, die im Charakter denen, wie sie im Beispiel 91 besprochen wurden, glichen.

Datum	Maus 20 W.B.K	P.M.K.	Lymph.	Inj.	Gew.	Maus 21 W.B.K.	P.M.K.	Lymph.	Inj.	Gew.
				0,25 ccm 10% Lösung Sub-kutan					0,25ccm 10 % Lösung Sub-kutan	
6.7.37	15,500	38	62		14,5 g	9,000	36	64		15,5g
9.7.	21,000	42	58	„	15,5	25,750	46	54	„	16
12.7.	24,500	54	46	„	15	27,000	60	40	„	16
16.7.	+			„	14	27,250	60	40	„	16
19.7.	42,000 *	64	36	„	13,5	28,250 *	68	32	„	17
24.7.				„					„	
27.7.	28,000	64	36	„	12	28,500	68	32	„	18
30.7.	30.7 37 ✝					29,250	52	48	„	19
3.8.						28,750	50	50	„	19,5
6.8.						39,500	34	66	„	20,5
10.8.						25,500	40	60	„	20
13.8.						26,500	42	58	„	19,5
17.8.						30,000	56	44	„	19
						22.8.37 ✝				

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 175 mg

⊕ Da das Blut sehr schnell gerann, war es unmöglich ein Blutstatus zu machen.

* Auftreten von Jugend-Formen.

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 325 mg

* Auftreten von Jugend-Formen

NUCLEINICUM

Maus 22					Maus 23				
W. B. K.	P. M. K.	Lymph.	Inj.	Gew.	W. B. K.	P. M. K.	Lymph.	Inj.	Gew.
			0,25 ccm 10 % Lösung Sub-kutan					0,25 ccm 10 % Lösung Sub-kutan	
9,500	38	62		14,5g	11,000	40	60		15 g
26,000	36	64	„	15	20,250	54	46	„	15
28,000	48	52	„	16	23,250	50	50	„	16
33,000	22	78	„	15	21,500	36	64	„	17
✶ 39,000	54	46	„	14	20,000	62	38	„	17
			„					„	
46,000	72	28	„	16	28,250	50	50	„	18,5
47,250	78	22	„	16,5	**32,250**	56	44	„	19
43,000	74	26	„	18	24,250	44	56	„	20
22,250	78	22	„	18,5	22,000	52	48	„	20,5
21,000	72	28	„	19	8. 8. 37 ✝				
11. 8. 37 ✝									

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 275 mg

Gesamtmenge
Natrium Nucleinicum 250 mg

✶ Auftreten von Jugend-Formen

Datum	Maus 300 W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.	Maus 301 W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.
				0,25ccm 5% Lösung Sub-kutan					0,25ccm 5% Lösung Sub-kutan	
9.7.37	14,000	46	54		16,5 g	15,250	48	52		17 g
12.7.	37,000	24	76	„	15,5	23,750 ✶	24	76	„	16
16.7.	32,000 ✶	22	78	„	15,5	26,250	28	72	„	13,5
19.7.	30,500	30	70	„	15,5	29,750	26	74	„	13
24.7.										
27.7.	26,000	30	70	„	15	28,750	44	56	„	13
30.7.	29,000	64	36	„	15	36,250	66	34	„	13
3.8.	38,250	64	36	„	14,75	37,000	68	32	„	12,5
6.8.	52,000	96	4	„	11,75	4.8.37 ✝				
10.8.	7.8.37 ✝									
13.8.										

Gesamtmenge
Natrium Caseinicum 112,5 mg
✶ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Caseinicum 100 mg
✶ Auftreten von Jugend-Formen

CASEINICUM

Maus 302					Maus 303				
W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.	W.B.K.	P.M.K.	Lymph	Inj.	Gew.
			0,25ccm 5% Lösung Sub-kutan					0,25ccm 5% Lösung Sub-kutan	
9,750	38	62		18 g	15,500	40	60		17,5 g
22,250	24	76	„	18,5	27,500 ✶	12	88	„	17
26,500 ✶	32	68	„	18,5	28,500	40	60	„	17
29,750	30	70	„	19	25,000	16	84	„	17
36,500	42	58	„	20	19,250	32	68	„	16
53,000	24	76	„	20	29.7.37 ✝				
53,000	42	58	„	21,5					
48,000	58	42	„	22,5					
45,000	60	40	„	19,5					
23,000	46	54	„	14,5					
13.8.37 ✝									

Gesamtmenge
Natrium Caseinicum 137,5 mg
✶ Auftreten von Jugend-Formen

Gesamtmenge
Natrium Caseinicum 75 mg
✶ Auftreten von Jugend-Formen

B. Pathologisch-anatomsicher Befund.

1. Bei der Sektion zeigte die Milz mikroskopisch keine besonderen Veränderungen. Die Farbe war braun-rot, die Kapsel war glatt und spiegelnd. Auf der Schnittfläche waren die Follikel nicht erkennbar. Mikroskopisch enthielt die Milzpulpa sehr reichlich Leukocyten, welche hauptsächlich aus der polymorphkernigen Zellreihe stammten. Die Follikel waren auch hier recht klein und unscharf begrenzt.

2. Die Leber war leicht vergrößert und von fester Konsistenz. Ihre Farbe war braun-rot; die Oberfläche glatt und spiegelnd. Auf der Schnittfläche war die Leberzeichnung deutlich zu erkennen. Mikroskopisch waren außer einer leichten Hyperämie in den Leberkapillaren und einer geringen rundzelligen perivasculären Infiltration in der Glissonschen Kapsel keine wesentlichen Veränderungen festzustellen.

3. Die cervikalen und mesenterialen Lymphknoten waren weich und nicht vergrößert.

III.

Natrium caseinicum als Leukocytose erregende Substanz.

In folgendem Abschnitt möchte ich über die Resultate, die ich bei sieben Mäusen, welche zweimal wöchentlich mit einer 5%igen Natrium-caseinicum-Lösung gespritzt wurden, berichten. Die Lösung wurde folgendermaßen bereitet: 50 mg Natrium caseinicum wurden in 1 ccm Aqua dest. gelöst. Von dieser Lösung injizierte ich jedem Tier zweimal wöchentlich 0,25 ccm unter die Rückenhaut. Nach wenigen Injektionen bekamen die Tiere Haut-

defekte, welche vielleicht durch freigewordene Aminosäuren des Caseins zu erklären sind. Da die mit Borken beklebten Hautulcerationen durch die erneuten Injektionen immer größer wurden, spritzte ich den Tieren dann die Lösung unter die Bauchhaut. Auch von diesem Versuch will ich die Resultate an einem Beispieltier (Nr. 303) zeigen.

A. Hämatologischer Befund.

Die vorherige Kontrollzählung am 9. 7. ergab eine Leukocytenzahl von 15 500. Das Tier wurde zweimal wöchentlich gespritzt und vor jeder Injektion machte ich ein Blutbild, um die durch jede Einspritzung hervorgerufene Leukocytenveränderung genauestens festzustellen. Das Tier starb nach sechs Injektionen, nachdem es 75 mg Casein Trockensubstanz erhalten hatte. Das Blutbild zeigte nur geringe Abweichungen. Die höchsterreichte Zahl konnte ich am 16. 7. feststellen, nämlich 28 500. Diese wurde kurz vor dem Tode des Tieres erreicht. Im Differentialblutbild konnte ich gleichzeitig die meisten unreifen Zellformen feststellen, die bisher gefunden wurden. Die jugendlichen Formen waren meistens: 1. große Lymphocyten, die sich durch einen großen chromatinarmen Kern mit Kernkörperchen und einem breiten Protoplasmaleib auszeichneten, 2. sehr große Lymphocyten mit wenig differenzierten locker gebautem Kern, mit Kernkörperchen = die Lymphoblasten. Ferner fiel mir auf, daß das aus dem Schwanzende gewonnene Blut sehr schnell gerann. Bürger und Kohl konnten entsprechende Feststellungen nach Verabreichung verschiedener Proteine machen, wie z. B. Casein, Histidin, und Cystein (6).

B. Pathologisch-anatomischer Befund.

1. Bei der Sektion zeigte die Milz mikroskopisch keine besonderen Veränderungen. Die Farbe war blau-rot, die Kapsel glatt und spiegelnd. Auf der Schnittfläche waren die Follikel nicht vergrößert. Makroskopisch war die Milz ähnlich den Befunden an Fällen menschlicher myeloischer Leukämie verändert; die Malpighischen Körperchen nur fleckweise erkennbar, so daß eine scharfe Abgrenzung zwischen den Follikeln und der Pulpa unmöglich war. Von Trabekeln war überhaupt nichts zu sehen. In der Pulpa sah man neben zahllosen weißen Blutkörperchen im Gewebe und Sinus zahlreiche, vielkernige, protoplasmareiche Riesenzellen mit pyknotischen Kernen.

2. Die Leber war leicht vergrößert und von ziemlich fester Konsistenz. Ihre Farbe war braun-rot; die Oberfläche glatt und spiegelnd. Mikroskopisch hatten die Leberzellen sehr häufig Doppelkerne, die sehr dicht aneinander lagen. Hier und da waren fleckige Nekrosen kleiner Läppchenabschnitte, die unfärbbar waren, zu sehen. Die Leberzellen waren sehr hell und ihr Protoplasma schaumig. Da Fett nur wenig gefunden wurde, vermute ich eine reichliche Infiltration der Zellen mit Glykogen.

Zusammenfassung.

I. Natrium nucleinicum als Leukocytose erregende Substanz: Nachdem ich bei 15 Tieren Natrium-nucleinicum-Injektionen gemacht hatte, konnte ich mit Sicherheit feststellen, daß Natrium nucleinicum nur einen spezifischen Reiz auf das qualitative Blutbild ausübt, aber nicht auf die Zellzahl. Die anfängliche Vermehrung der polymorphkernigen Zellen, ging infolge der Injektionen sehr rasch in eine Leukocytose über. Sie mag wohl auf die dauernde Reizung der Blutreservoire der Leber und Milz zurückzuführen sein, die durch Natrium nucleinicum bewirkt wurde. Ich vermute das Knochenmark „versucht" später auf die täglich durchgeführten Injektionen mit einer Mehrproduktion von polymorphkernigen Leukocyten zu antworten. Die Leukopoese sinkt jedoch, nachdem sie einen gewissen Höhepunkt erreicht hat, wieder ab, da die Toleranz des Körpers nachläßt. Gleichzeitig mit dem Abfallen der Zahl der polymorphkernigen Zellen kam es zu einer auffallenden Lymphopoese, und die Lymphocytenwerte stiegen, bis fast wieder die normalen Ausgangswerte in der Zusammensetzung erreicht waren. Gleichzeitig kam es zu einem Sinken der Gesamtleukocytenzahlen. Den hohen Grad patho-histologischer Veränderungen, wie ihn Wiseman, Doan, Erf, u.a. beschrieben, habe ich bei keinem der Tiere, welche ich zu meinen

Versuchen gebrauchte, festgestellt. Die Unterschiede der Resultate kann man wohl auf Grund der verschiedenartigen Wirkungen von intravenöser und subkutaner Injektionen erklären.

II. Die wirksameren leukopoetischen Eigenschaften von Natrium caseinicum im Vergleich zu anderen leukocytotischen Eiweißkörpern, welche man bis jetzt gebrauchte, kamen ganz überraschend. Die Zahl der weißen Blutkörperchen erreichte bei manchen Mäusen 40 bis 50 000. Im Gegensatz zu der Lymphocytose hervorgerufen durch andere artfremde Eiweißkörper (Eialbumin, Pferdeserum, und Embryonalextrakt), welche bisher von früheren Autoren zu diesem Zweck gebraucht wurden, verursachte Natrium caseinicum nur eine vorübergehende Lymphocytose, welche sich in einem Falle (Maus 300) sehr schnell in eine Leukocytose im Sinne des myeloischen Typus veränderte.

III. Ich kann entschieden sagen, daß entgegengesetzt zu den Beobachtungen von Miller (7): „Die Versuchsreihe scheint zu zeigen, daß die Reaktion auf weitere Einspritzungen nach den ersten weniger ausgesprochen ist", Natrium nucleinicum nicht nur eine Vermehrung der weißen Blutzellen hervorruft, sondern daß die Vermehrung fortschreitet, wenn die Injektionen weiter fortgesetzt werden.

Es hat sich also gezeigt, daß unter den Eiweißköpern und ihren Derivaten solche sind, die vorwiegend auf das lymphatische System wirken. Zu diesen gehören Eialbumin, Pferdeserum und Embryonalextrakt. Einfacher gebaute Eiweißkörper, wie z. B. Casein, wirken darauf noch

stärker. Diese Feststellungen können vielleicht dadurch erklärt werden, daß die hochmolekularen Eiweißkörper durch ihren verlangsamten Abbau einen wesentlich schwächeren Reiz ausüben, als die einfacher gebauten Eiweißkörper, wie z. B. Casein. Die schwächere Wirkung darf vielleicht als geringer aber chronischer Reiz auf das leukopoetische System angesehen werden. Da Casein nur ein einfach gebauter Eiweißkörper ist, der durch fermentative Spaltung rascher in die Eiweißgrundbausteine gespalten wird, ist es zu erklären, daß nach seiner Injektion der Leukocytenanstieg zwar viel höher war, aber auch schneller wieder normale Ausgangswerte erreicht wurden.

Literatur-Angaben

1. Wiseman, Doan, Erf et al — Jour. Amer. Med. Assoc. (1936) B. 106 S. 609.
2. Wiseman — Jour. Exp. Med. (1931) B. 53 Nr. 4 S. 499 bis 510.
3. Ehrlich, P. u. Lazarus, A. — Die Anämie, Wien und Leipzig, A. Hölder (1909).
4. Kraus u. Brugsch — Path. und Therapie innerer Krankheiten. B. 8 S. 351.
5. Kowarski — Die Benzidin Peroxydase Färbung nach Moschkowski. S. 14.
6. Bürger u. Kohl — Klin. Wschr. im Druck.
7. E. W. Miller — Zeitschrift für Krebsforschung B. 54 Heft 3 S. 260.

Lebenslauf

Am 11. März 1909 wurde ich, Bertram Katzman, als Sohn des Drogisten Samuel Katzman, zu Harrisburg, Pennsylvania (U. S. A.), geboren. Ich besuchte „Harrisburg Technical High School" (Gymnasium) und danach Dickinson College in Carlisle, Pennsylvania, zwei Jahre lang, und George Washington University in Washington D. C. ein Jahr lang. Im Wintersemester 1932 begann ich mein medizinisches Studium an der Universität Frankfurt am Main und machte mein Physikum dort. Im Sommersemester 1936 führte ich mein medizinisches Studium an der Universität Bonn fort. Ich lege das Rigorosum ab nach Ende meines letzten Semesters (W.S. 1937).